



Giornale delle Cefalee

PERIODICO
SCIENTIFICO
E DI INFORMAZIONE
DELLA SOCIETÀ
ITALIANA
PER LO STUDIO
DELLE CEFALIE

Anno XVII • N. 3 • settembre 2021

SOMMARIO

1 EDITORIALE
Se Prometeo ci indica il futuro
Domenico Cassano

2 STIMOLAZIONE
TRANSCRANICA NELLE CEFALIE
PRIMARIE
Gianluca Coppola

3 TRATTAMENTI
NON FARMACOLOGICI:
IL "VISUAL FEEDBACK"
Sara Bottiroli

4 CEFALIA NUMMULARE:
AGGIORNAMENTO
E RASSEGNA
DELLA LETTERATURA
Marco Trucco

6 DONNE CONTRO IL DOLORE
Marina de Tommaso

6 LETTERE AL DIRETTORE
La Cefalea post-vaccinazione
anti-COVID
Antonello D'Attoma

EDITORIALE

SE PROMETEO CI INDICA IL FUTURO

di Domenico Cassano

Vi sono grandi testi del passato che continuano a brillare come luci di stelle per la loro struggente attualità. Rileggere il mito di Prometeo nelle opere di grandi tragici greci, quali Eschilo e Sofocle, significa gettare uno sguardo sulla nostra contemporaneità per trovare una risposta ai tanti interrogativi che la affliggono: nella fattispecie, cosa accadrà domani, e, soprattutto, da chi dipende la costruzione del nostro futuro?

Prometeo, personaggio acuto e preveggenza (*prometheios*, colui che sa, che vede prima), nel donare il fuoco all'umana progenie le consente di intraprendere il cammino della civiltà. L'uomo, sostiene Sofocle, "possiede l'inventiva della *tèchne*, che è saggezza" e può rivolgerla in due direzioni: farne un uso giusto, se sceglie la via del bene; o un cattivo uso, se il suo coraggio diventa arroganza.

Quella di Sofocle è un'etica laica che pone l'uomo davanti alle sue responsabilità: in un'epoca senza più dei, il valore morale del progresso dipende dall'uso che l'essere umano ne fa.

A rinforzare l'idea che il futuro dipende da noi si aggiungono altri due grandi pensatori. Karl Popper esprime una visione determinista: il futuro sarà un percorso lineare "che dipende da ciò che noi tutti facciamo e faremo, oggi, domani e dopodomani"; di contro, un cammino "che segue una linea curva, la cui direzione muta costantemente" è la visione rassegnata di Ludwig Wittgenstein in quanto sovrastata da ineluttabili forze del male.

Di certo, la pandemia ha introdotto nelle nostre vite un elemento fino ad allora ignorato - l'imprevedibile - che ha stravolto programmi e abitudini, slantando tutte le nostre fragilità. L'imprevedibile ci ha resi consapevoli di "ciò che non siamo e ciò che non vogliamo" e ha svelato come, dietro alle "magnifiche sorti e progressive", si celino arcane paure: tempi nei quali si avverte, forte più che

mai, il bisogno di assicurazione e la necessità di sperare in un futuro che sia non solo migliore ma che sopraggiunga il più rapidamente possibile. Purtroppo in una tale temperie di incertezza, nuovi orizzonti di luce si sono dischiusi ai nostri occhi. Abbiamo assistito in primis al risveglio di sensibilità che sembravano sopite. Parliamo della riscoperta della "comunità di cura" grazie al prezioso valore della solidarietà messa in atto da quell'esercito silenzioso composto dai tanti eroi del mondo sanitario, del quotidiano, della porta accanto, dai docenti, dalle donazioni.

In uno sguardo alla categoria più duramente colpita dal COVID - gli anziani -, valore fondamentale è stato riconosciuto al loro sapere con la conseguente consapevolezza di non rottamare quel patrimonio di esperienze perché ivi risiede "l'anima" delle nostre comunità e le connota in senso socio-culturale. Significativa altresì è stata l'apertura alla trascendenza, vale a dire la necessità di dare un senso alla umana precarietà attraverso la riscoperta del "valore antropologico" della religione. Emblematica al proposito è l'immagine di papa Francesco in quella piazza San Pietro vuota, battuta dalla pioggia, a ricordarci il crollo dell'illusione individualista e che "una svolta è necessaria: siamo fratelli tutti". Infine, la disillusione della scienza: l'aver compreso che essa non ha una risposta pronta per ogni male ma è in grado di fornire solo certezze parziali, momentanee e discutibili. Antonio Calabrò, illustre pensatore, afferma che "la scienza non è un oracolo e lo scienziato non è né un indovino né un taururgo"; ma, aggiunge, "deve essere un uomo buono, amante della vita, animato dalla tensione di operare per il bene di tutti". Affinchè ciò si verifichi è necessario che la scienza si affianchi a tutti gli altri settori della vita sociale - politica, tecnologia, economia, industria, lavoro - in un rapporto

di alleanza attiva che funga da saldo collante tra le parti. È il fondamento della "cultura dell'interdipendenza", un atteggiamento che va coltivato, curato, promosso.

Ne consegue che per vincere questa sfida bisogna abbattere lo spettro dell'individualismo e imparare a camminare insieme, contando gli uni sugli altri, in un richiamo alla umana responsabilità, che, parafrasando Romano Guardini, altro non è che la ricerca del bene comune.

Oggi più che mai abbiamo bisogno di uomini lungimiranti in grado di agire nel rispetto dei valori umani. Il solo proclamarli senza seminarli è pura retorica. I germogli che ne derivano vanno coltivati da tutti, ciascuno per la propria parte: solo così il futuro si colora di speranza e, citando Lev Tolstoj, "la primavera sarà sempre primavera".

Ci riusciremo?



Heinrich Fueger, Prometeo porta il fuoco all'umanità, 1817

STIMOLAZIONE TRANSCRANICA NELLE CEFALIE PRIMARIE

Gianluca Coppola

Sapienza Università di Roma Polo Pontino. Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Latina

Le tecniche neuromodulatorie non invasive, come la stimolazione magnetica transcranica (TMS)⁽¹⁾ e la stimolazione a corrente continua (tDCS)⁽²⁾, sono frequentemente utilizzate nell'ambito della ricerca per far luce sul coinvolgimento di una determinata area posta all'interno di un network corticale. Questo perché tali metodiche sono in grado di modulare, in senso inibitorio o eccitatorio, un'area che fa parte del network, permettendo quindi di verificare l'effetto modulatore sulle altre aree interconnesse. Queste tecniche si basano sull'applicazione o l'induzione di un campo elettrico nel tessuto cerebrale che modifica il passaggio di correnti ioniche all'interno del tessuto neuronale, con conseguente cambiamento dei potenziali di membrana delle cellule neuronali inibitorie o eccitatorie e la modulazione della loro frequenza di scarica⁽³⁾. Grazie alle loro ampie possibilità applicative, sia la TMS ripetitiva (rTMS) che la tDCS sono state ampiamente studiate come potenziali opzioni di trattamento non farmacologico per vari disturbi psichiatrici e neurologici, tra cui l'emicrania⁽⁴⁾.

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

Sono stati testati sia la rTMS ripetitiva che a singolo (s-TMS) impulso come potenziale trattamento dell'emicrania. Il rationale per l'uso della TMS nell'emicrania deriva sia da studi sul modello animale, che mostra che un singolo impulso di TMS è in grado di interrompere la cortical spreading depression (CSD), fenomeno elettrocorticale alla base dell'aura emicranica⁽⁵⁾, e da studi sull'uomo. Questi ultimi hanno mostrato come la rTMS possa riportare entro limiti di normalità l'alterata reattività corticale frequentemente rilevata negli emicranici durante il periodo libero dal dolore⁽⁶⁻⁸⁾. Inoltre, sessioni giornaliere di rTMS ad alta frequenza sulla corteccia somatomotoria sono state in grado di ridurre i livelli plasmatici di glutammato, l'espressione del recettore N-metil D-aspartato sottotipo 2B (NR2B)⁽⁹⁾, di aumentare i livelli plasmatici di beta endorfina⁽¹⁰⁾, del glutathione, e i livelli di attività antiossidante totale⁽¹¹⁾ nell'emicrania.

Tre studi in aperto hanno riportato l'efficacia della s-TMS nel ridurre l'intensità del dolore durante un singolo attacco di emicrania⁽¹²⁾ e nella terapia di profilassi quando viene utilizzata per diversi giorni in pazienti con emicrania episodica o cronica, con o senza abuso di farmaci^(13, 14). In un unico studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, Lipton et al. hanno riportato l'efficacia di due impulsi s-TMS a intervalli di 30 secondi inviati sulla regione occipitale entro la prima ora di inizio dell'aura emicranica. Gli autori hanno riferito che le percentuali di pazienti con libertà dal dolore a 2h, a 24h e 48h erano più alte nel gruppo s-TMS che nel gruppo sham (2h: 39% vs. 22%, 24h: 29% vs. 16%, 48h: 27% vs. 13%, rispettivamente nella stimolazione reale e sham)⁽¹⁵⁾. Nonostante questo, la risposta a due ore dall'inizio della cefalea, l'uso di farmaci acuti o la persistenza della risposta non differivano tra i gruppi di trattamento. In uno studio di fattibilità, la s-TMS è stata efficace anche negli adolescenti con emicrania⁽¹⁶⁾.

La rTMS è stata testata come trattamento preventivo sia per l'emicrania episodica che cronica. Diversi studi in aperto e controllati verso sham⁽¹⁷⁻²³⁾, ma non tutti⁽²⁴⁻²⁶⁾, hanno dimostrato che la rTMS ad alta frequenza inviata sulla corteccia motoria o dorsolaterale-prefrontale è in grado di ridurre la

frequenza degli attacchi di emicrania o i giorni di mal di testa. In alcuni di questi studi dopo il trattamento miglioravano anche le scale dell'ansia, della depressione^(23, 27), della disabilità legata al mal di testa^(18, 19, 21, 22) e la percezione soggettiva dell'intensità della cefalea^(18-21, 27). Il limite di questi studi è l'inclusione di un gruppo eterogeneo di pazienti, affetti sia da forme episodiche che croniche, spesso già sottoposti a profilassi ed in abuso di farmaci sintomatici. In uno studio comparativo, i pazienti affetti da emicrania cronica trattati con rTMS ad alta frequenza hanno ottenuto un beneficio clinico paragonabile a quello ottenuto con l'iniezione di tossina botulinica nelle prime 2 visite mensili di follow-up, ma non nel terzo mese, mancando quindi di un'efficacia sostenuta⁽²¹⁾. Siamo a conoscenza di un solo studio che ha utilizzato la rTMS ad alta frequenza per trattare, in aperto, un gruppo di 19 pazienti con cefalea a grappolo. Lo studio ha riportato un effetto benefico della rTMS sull'intensità del dolore, sul numero giornaliero di attacchi e sulla percentuale di pazienti che rispondono fino a 15 giorni dopo l'intervento⁽²⁸⁾.

Nonostante i risultati promettenti, sono necessari ulteriori studi controllati che includano una popolazione di pazienti più ampia e selezionata per confermare i reali benefici di questo trattamento non farmacologico.

STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTE DIRETTA (TDCS)

A differenza della TMS, la stimolazione transcranica a corrente diretta è uno strumento portatile, poco costoso e facile da usare che può essere portato a casa e auto-somministrato dal paziente con facilità. È anche meglio tollerato della TMS. Nonostante la sua semplicità, ha le stesse capacità della TMS di modulare l'attività cerebrale in modo opposto, a seconda della polarità della corrente continua. Offre anche diversi vantaggi aggiuntivi, come la capacità di influenzare aree corticali più grandi; non essendo focalizzata, non è in grado di indurre potenziali d'azione e produce meno artefatti fisiologici rispetto alla TMS.

Molti studi hanno fornito un rationale all'uso della tDCS nel trattamento di profilassi dell'emicrania e probabilmente anche della cefalea a grappolo. In primo luogo, la capacità della tDCS di normalizzare l'iperreattività corticale comunemente rilevata nell'emicrania durante il periodo intercritico⁽²⁹⁻³¹⁾. In secondo luogo, la tDCS può modulare la connettività funzionale dei circuiti cortico-striatale e talamo-corticale⁽³²⁾, il primo coinvolto nella cronicità dell'emicrania e la propensione al sovrautilizzo sintomatico⁽³³⁾, e il secondo coinvolto nella ricorrenza degli attacchi, così come nella generazione dei sintomi ad esso associati⁽³⁴⁻³⁶⁾. Inoltre, la tDCS può modificare la forza della connettività funzionale a riposo nelle reti corticali⁽³⁷⁾ precedentemente coinvolte nella fisiopatologia dell'emicrania⁽³⁸⁾.

Quando applicate sull'area visiva, ripetute sessioni giornaliere di tDCS catodica (con l'anodo sopra il vertice), che aumenta l'eccitabilità corticale, non è stata in grado di modificare le variabili cliniche legate all'emicrania in due dei tre studi randomizzati controllati verso sham⁽³⁹⁻⁴¹⁾. L'unico dei 3 studi che si è rivelato efficace nel ridurre i giorni di emicrania, l'intensità dell'emicrania e il numero di farmaci consumati, ha posizionato l'anodo sopra la regione sopraorbitale, un'area molto vicina alla corteccia

prefrontale dorsolaterale, lasciando il dubbio che l'efficacia clinica fosse dovuta alla stimolazione anodica di quest'area, piuttosto che quella catodica della V1⁽⁴¹⁾.

Al contrario, in uno studio basato sull'ipotesi che la corteccia visiva del cervello dell'emicrania interictale ha un ridotto livello di pre-attivazione⁽⁴²⁾, la tDCS anodica (con il catodo sopra il vertice), stimolazione che aumenta l'eccitabilità, sulla corteccia visiva ha aiutato un gruppo di emicranici episodici, con una riduzione significativa della frequenza degli attacchi, dei giorni di emicrania, della durata degli attacchi e dell'assunzione di compresse in acuto⁽⁴³⁾. Quattro piccoli studi che hanno utilizzato la tDCS anodica sulla corteccia motoria primaria hanno riportato risultati favorevoli sia in pazienti con emicrania episodica che cronica⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. In uno studio condotto su un gruppo misto composto da emicranici episodici e cronici, Rahimi e colleghi⁽⁴⁸⁾ hanno ottenuto risultati positivi utilizzando la stimolazione catodica ripetitiva sulla corteccia M1 o sulla corteccia somatosensoriale primaria. In uno studio recente, la stimolazione catodica posizionata sia su V1 (con anodo sopra la regione sopraorbitale) che su DLPFC (anodo controlaterale) è stata efficace come trattamento aggiuntivo durante il programma di astinenza dall'uso eccessivo di farmaci in un piccolo gruppo di pazienti con emicrania cronica (CM)⁽⁴⁹⁾. In un ampio studio multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo e successivo studio in aperto di 1 anno, Grazi et al.⁽⁵⁰⁾ non hanno escluso un effetto clinico benefico della tDCS anodica o catodica sulla M1 destra sia in pazienti con CM che cronici da abuso di farmaci. Poiché la tDCS, applicata per 10 giorni continui, è stata in grado di aumentare il metabolismo della corteccia cingolata anteriore subgenuale (sgACC)⁽⁵¹⁾, un'area precedentemente coinvolta nella risposta della tDCS al trattamento con la stimolazione del nervo occipitale impiantato⁽⁵²⁾, Magis e colleghi hanno studiato l'efficacia terapeutica della tDCS in pazienti con cefalea a grappolo cronica resistente ai farmaci (rCCH)⁽⁵³⁾. In questo studio proof-of-concept in aperto, i ricercatori hanno testato la risposta terapeutica alla tDCS anodica sull'area frontale nella rCCH, sostenendo che avrebbe attivato la sgACC con cui è funzionalmente interconnessa. Hanno osservato che la tDCS eccitatoria erogata quotidianamente per 4 settimane ha indotto un calo del 37% nella frequenza degli attacchi settimanali e un tasso di risposta del 43%, risultati che possono essere considerati molto promettenti soprattutto considerando la difficoltà di trattare questo tipo di pazienti⁽⁵³⁾.

Nel complesso, questi incoraggianti risultati utilizzando la tDCS classica suggeriscono che tecniche di stimolazione non invasiva più raffinate come quella della stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) potrebbero essere utilizzate per modificare la anormale attività neuronale oscillatoria che caratterizza sia l'emicrania⁽³⁶⁾ che la cefalea a grappolo⁽⁵⁴⁾.

Bibliografia

1. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
2. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128: 1774-1809.
3. Rothwell JC. Transcranial electrical and magnetic stimulation of the brain: Basic physiological mechanisms. In: Hal-

- lett M, Chokroverty S (eds) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier, 2005, pp. 43–60.
4. Schoenen J, Baschi R, Magis D, et al. Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence. *Cephalalgia* 2016; 36: 1170–1180.
 5. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, et al. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain* 2016; 139: 2002–2014.
 6. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002; 125: 912–922.
 7. Coppola G, De Pasqua V, Pierelli F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia* 2012; 32: 700–709.
 8. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Effect of high rate rTMS on somatosensory evoked potential in migraine. *Cephalalgia* 2017; 37: 1222–1230.
 9. Tripathi GM, Kalita J, Misra UK. Role of glutamate and its receptors in migraine with reference to amitriptyline and transcranial magnetic stimulation therapy. *Brain Res* 2018; 1696: 31–37.
 10. Misra UK, Kalita J, Tripathi G, et al. Role of β endorphin in pain relief following high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine. *Brain Stimul* 2017; 10: 618–623.
 11. Tripathi GM, Kalita J, Misra UK. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. *Int J Neurosci* 2018; 128: 318–324.
 12. Clarke B, Upton AR, Kamath M V, et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 2006; 7: 341–346.
 13. Bholia R, Kinsella E, Giffin N, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain* 2015; 16: 535.
 14. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* 2018; 38: 1038–1048.
 15. Lipton R, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 373–380.
 16. Irwin SL, Qubty W, Allen IE, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study. *Headache* 2018; 58: 724–731.
 17. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004; 227: 67–71.
 18. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurol Res* 2012; 34: 547–551.
 19. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2013; 260: 2793–2801.
 20. Kalita J, Laskar S, Bhoi SK, et al. Efficacy of single versus three sessions of high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine and tension-type headache. *J Neurol* 2016; 263: 2238–2246.
 21. Shehata HS, Esmail EH, Abdelalim A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus botulinum toxin injection in chronic migraine prophylaxis: A pilot randomized trial. *J Pain Res* 2016; 9: 771–777.
 22. Granato A, Fantini J, Monti F, et al. Dramatic placebo effect of high frequency repetitive TMS in treatment of chronic migraine and medication overuse headache. *J Clin Neurosci* 2019; 60: 96–100.
 23. Kumar A, Mattoo B, Bhatia R, et al. Neuronavigation based 10 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy in chronic migraine: an exploratory study. *Neurol Sci*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s10072-020-04505-3.
 24. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 137–144.
 25. Conforto AB, Amaro E, Gonçalves AL, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia* 2014; 34: 464–472.
 26. Teo W-P, Kannan A, Loh P-K, et al. Poor Tolerance of Motor Cortex rTMS in Chronic Migraine. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: MM01-2.
 27. Rapinesi C, Del Casale A, Scatena P, et al. Add-on deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) for the treatment of chronic migraine: A preliminary study. *Neurosci Lett* 2016; 623: 7–12.
 28. Hodaj H, Alibeu J-P, Payen J-F, et al. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimul* 2015; 8: 801–7.
 29. Siniatchkin M, Sendacki M, Moeller F, et al. Abnormal changes of synaptic excitability in migraine with aura. *Cereb cortex (New York, NY 1991)* 2012; 22: 2207–2216.
 30. Vecchio E, Ricci K, Montemurno A, et al. Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neurosci Lett* 2016; 626: 149–157.
 31. Cortese F, Pierelli F, Bove I, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *J Headache Pain* 2017; 18: 70.
 32. Polania R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2499–2508.
 33. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129: 543–550.
 34. Nosedà R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci* 2010; 13: 239–245.
 35. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010; 68: 81–91.
 36. Porcaro C, Di Lorenzo G, Seri S, et al. Impaired brainstem and thalamic high-frequency oscillatory EEG activity in migraine between attacks. *Cephalalgia* 2017; 37: 915–926.
 37. Mencarelli L, Menardi A, Neri F, et al. Impact of network-targeted multichannel transcranial direct current stimulation on intrinsic and network-to-network functional connectivity. *J Neurosci Res* 2020; 98: 1843–1856.
 38. Coppola G, Parisi V, Di Renzo A, et al. Cortical pain processing in migraine. *Journal of Neural Transmission* 2020; 127: 551–566.
 39. Antal A, Kriener N, Lang N, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 820–828.
 40. Rocha S, Melo L, Boudoux C, et al. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2015; 349: 33–39.
 41. Ahdab R, Mansour AG, Khazen G, et al. Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Occipital cortex in Episodic Migraine: A Randomized Sham-Controlled Crossover Study. *J Clin Med* 2019; 9: 60.
 42. Coppola G, Di Lorenzo C, Serrao M, et al. Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 1103–1111.
 43. Viganò A, D’Elia TS, Sava SL, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain* 2013; 14: 23.
 44. Dasilva A, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012; 52: 1283–1295.
 45. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 1003–1012.
 46. Przeklasa-Muszynska A, Kocot-Kepska M, Dobrogowski J, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacol Reports* 2017; 69: 714–721.
 47. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2017; 378: 225–232.
 48. Rahimi MD, Fadardi JS, Saeidi M, et al. Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: A randomized controlled trial. *Brain Stimul* 2020; 13: 675–682.
 49. Mansour AG, Ahdab R, Khazen G, et al. Transcranial Direct Current Stimulation of the Occipital Cortex in Medication Overuse Headache: A Pilot Randomized Controlled Cross-Over Study. *J Clin Med* 2020; 9: 1075.
 50. Grazi L, Usai S, Bolognini N, et al. No efficacy of transcranial direct current stimulation on chronic migraine with medication overuse: A double blind, randomised clinical trial. *Cephalalgia*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/0333102420931050.
 51. Yoon EJ, Kim YK, Kim H-R, et al. Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28: 250–9.
 52. Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol* 2011; 11: 25.
 53. Magis D, D’Ostilio K, Lisicki M, et al. Anodal frontal tDCS for chronic cluster headache treatment: a proof-of-concept trial targeting the anterior cingulate cortex and searching for nociceptive correlates. *J Headache Pain*; 19. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1186/s10194-018-0904-9.
 54. Brittain J-S, Green AL, Jenkinson N, et al. Local field potentials reveal a distinctive neural signature of cluster headache in the hypothalamus. *Cephalalgia* 2009; 29: 1165–73.

NUOVE POSSIBILITÀ DI INTERVENTI NON FARMACOLOGICI NELL’EMICRANIA CRONICA: LA TECNICA DEL “VISUAL FEEDBACK”

Sara Bottioli

Università Giustino Fortunato, Benevento, Italia; Headache Science and Neurorehabilitation Center, IRCCS Mondino, Pavia, Italia

L’emicrania è nota per essere uno dei disturbi neurologici più diffusi e invalidanti al mondo. Ad oggi, si stanno diffondendo una grande quantità di trattamenti farmacologici e non farmacologici finalizzati a curarne e prevenirne il dolore, soprattutto quando l’emicrania diventa cronica. Gli approcci non farmacologici comprendono al loro interno diverse possibilità di trattamenti che possono quindi essere integrati all’interno delle terapie convenzionali. Giusto per citare alcuni esempi, all’interno di questo ambito rientrano tecniche accreditate e riconosciute come la psicoterapia cognitivo-comportamentale, l’agopuntura, e le tecniche di rilassamento. Accanto a queste forme di trattamento già note, ve ne sono altre più recenti e alternative, che mirano a ridurre il dolore agendo su altre componenti. Tra queste,

ad esempio, rientra la tecnica del “visual feedback”. Nel dettaglio, tale tecnica prevede la stimolazione di una forma di analgesia indotta visivamente attraverso il coinvolgimento dello stato affettivo/emotivo del soggetto (Matamala-Gomez et al., 2019; de Tommaso et al., 2009; Valentini et al., 2014). È noto che la percezione delle espressioni facciali delle persone che ci circondano solitamente fornisce il contesto emotivo all’interno della maggior parte delle situazioni sociali e, a sua volta, questa sarebbe in grado di agire sull’elaborazione del dolore. In particolare, la percezione delle espressioni facciali emotive altrui è in grado di modulare l’attività neuronale nel sistema limbico (Adolphs, 2002) e suscitare anche risposte rapide e ampiamente automatiche in altre aree cerebrali (Batty e Taylor, 2003; Frith,

2009). In aggiunta, le regioni corticali coinvolte nella decodifica del dolore (Bushnell et al., 1999) e delle espressioni facciali emotive (Adolphs et al., 2000), come la corteccia somatosensoriale, mostrano delle parziali sovrapposizioni. Per tutte queste ragioni, si assume che l’esposizione a determinate espressioni facciali che abbiano un chiaro contenuto emotivo siano in grado di modulare l’elaborazione del dolore (Senkowski et al., 2011). Evidenze empiriche condotte in tale direzione dimostrano, ad esempio, che l’osservazione di espressioni facciali sorridenti (Valentini et al., 2014) può indurre sollievo dal dolore in soggetti sani che siano stati sottoposti a dolore sperimentalmente. Osservare volti che esprimono emozioni come tristezza o felicità può infatti modulare l’intensità del dolore, agendo di conseguenza

sullo stato emotivo (Bayet et al., 2014) dei soggetti che percepiscono. L'associazione esistente tra stato affettivo/emotivo e percezione del dolore diventa particolarmente interessante e critica nell'emicrania cronica. Questo, alla luce della frequente comorbidità con problematiche di natura psicologica (Baskin et al., 2006), quali ansia e depressione, che caratterizza questi pazienti. Recentemente è stato condotto uno studio pilota presso l'IRCCS Mondino di Pavia al fine di valutare la possibilità di modulare la percezione del dolore tramite la tecnica del "visual feedback" in un campione di 38 pazienti con emicrania cronica. A tale scopo, i soggetti arruolati sono stati esposti a quattro diverse condizioni e sono stati quindi valutati i cambiamenti nella percezione del dolore rispetto al basale per ciascuna di queste, nonché il livello di identificazione con ciascuno degli stimoli presentati. Le diverse condizioni prevedevano l'esposizione a quattro diversi tipi di espressioni facciali: positiva (volto felice), neutra (volto neutro), negativa (volto triste) e a uno schermo bianco come condizione di controllo. I risultati hanno evidenziato che l'osservazione dello stimolo facciale positivo, se confrontato con altre condizioni, era in grado

di diminuire in modo significativo la percezione del dolore nei pazienti arruolati. In aggiunta, si è notato che i pazienti che avevano riportato punteggi di identificazione più alti durante l'osservazione della condizione del volto positivo, riportavano cambiamenti del dolore più alti rispetto al basale per questa condizione. L'effetto opposto è avvenuto con la condizione del volto negativo, dove punteggi di identificazione più alti con il volto negativo erano correlati a valutazioni del dolore più alte al basale. Tale risultato sembra suggerire che la risposta analgesica indotta dall'osservazione di stimoli emotivi potrebbe essere mediata dall'apprendimento sociale e dai processi di empatia verso l'espressione facciale emotiva positiva. Seppur preliminari, questi risultati sono sicuramente interessanti e aprono la strada all'integrazione di nuove forme di terapie non farmacologiche, come la tecnica del "visual feedback", che possono essere integrate alle terapie convenzionali, per diminuire la percezione del dolore nei pazienti con emicrania cronica.

Bibliografia

1. Adolphs R (2002) Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 12:169-177.

2. Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR (2000) A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* 20:2683-2690.
3. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA (2006). Mood and Anxiety Disorders in Chronic Headache. *Headache J Head Face Pain* 46:S76-S87.
4. Batty M, Taylor MJ (2003) Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Brain Res Cogn Brain Res* 17:613-620.
5. Bayet S, Bushnell MC, Schweinhardt P (2014). Emotional faces alter pain perception. *Eur J Pain (United Kingdom)* 18:712-720.
6. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B (1999) Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:7705-7709.
7. de Tommaso M, Calabrese R, Vecchio E, et al (2009). Effects of affective pictures on pain sensitivity and cortical responses induced by laser stimuli in healthy subjects and migraine patients. *Int J Psychophysiol* 74(2):139-48.
8. Frith C (2009) Role of facial expressions in social interactions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:3453-3458.
9. Matamala-Gomez M, Donegan T, Bottiroli S, et al (2019). Immersive Virtual Reality and Virtual Embodiment for Pain Relief. *Front Hum Neurosci* 13:279.
10. Senkowski D, Kautz J, Hauck M, et al (2011). Emotional facial expressions modulate pain-induced beta and gamma oscillations in sensorimotor cortex. *J Neurosci* 31:14542-14550.
11. Valentini E, Martini M, Lee M, et al (2014). Seeing facial expressions enhances placebo analgesia. *Pain* 155: 666-673.

CEFALEA NUMMULARE: AGGIORNAMENTO E RASSEGNA DELLA LETTERATURA

Marco Trucco

Già Responsabile Centro Cefalee, Centro di Neuroscienze;
ASL 2 Savonese, Ospedale S. Corona, Pietra Ligure, SV
Segretario Sezione Interregionale SISC Nord-Ovest

INTRODUZIONE

La grande maggioranza delle cefalee che arrivano all'osservazione degli specialisti e che vengono descritte dai pazienti con dovizia di particolari e talvolta con espressioni immaginifiche, condividono generalmente una notevole intensità o comunque caratteristiche in qualche modo disabilitanti. Una particolare e inconsueta forma di cefalea, che viceversa ha in genere caratteristiche molto attenuate sia come diffusione sia come intensità, è stata riconosciuta e descritta per la prima volta nel 2002 dal gruppo spagnolo di Juan Pareja⁽¹⁾, e denominata Cefalea Nummulare (Nummular Headache - NH). Tale particolare denominazione, che prende spunto dal termine latino "nummus", indica una "cefalea a forma di moneta". La NH è stata inserita nell'Appendice della Classificazione ICHD-2 al punto A13.7.1 in quanto presentata all'epoca nel solo articolo citato, che curiosamente conteneva un errore nel titolo ("Numular" invece del termine "Nummular", in seguito universalmente accettato). In seguito alla pubblicazione di altre numerose casistiche e case report, questa cefalea è stata riconosciuta come entità clinica autonoma e inclusa nel corpus principale della Classificazione a partire dalla versione ICHD-3 beta del 2013. Nella versione definitiva della ICHD-3 (2018) compare tra le Altre Cefalee Primarie al punto 4.8⁽²⁾.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La limitata area del capo a forma più spesso rotonda (o in rari casi ellittica) e a diametro di 1-6 cm, a bordi ben definiti, in cui viene avvertito il dolore nella NH, potrebbe essere coperta da una moneta di vecchio conio. Tale area, descritta in genere in sede parietale, ma anche temporale od occipitale, più spesso monolaterale senza prevalenza di lato, raramente bifocale o a cavallo della linea mediana ma mai anteriore, non risulta in relazione ad un territorio innervato da uno specifico nervo cranico. L'area in cui viene avvertito il dolore in genere permane stabile nel tempo, anche per lunghi periodi. L'intensità è descritta nella mag-

gior parte dei casi come lieve o moderata, per lo più a carattere gravativo, raramente pulsante o trafittivo. Il dolore è a decorso cronico (nel 75% dei casi descritti) o con spontanee temporanee remissioni; possibile la presenza di ipoestesi, disestesi, parestesi, allodinia, senso di tensione ed esacerbazioni sovrapposte al dolore di base nell'area affetta. Nella forma primaria non sono presenti lesioni associate o sottostanti l'area interessata dal dolore.

EPIDEMIOLOGIA

A tutt'oggi sono stati descritti, tra raccolte e case report pubblicati o presentati a congressi, più di 380 casi di questa cefalea. Secondo le ultime osservazioni epidemiologiche, è stata riscontrata in Spagna un'incidenza annuale di 6.64 casi per 100.000 abitanti e una prevalenza dello 0.03%⁽³⁾. Le osservazioni depongono per un rapporto F:M di 1.8:1⁽⁴⁾, che nell'ultima casistica pubblicata tende a ridursi a 1.03:1. L'età media all'esordio è di 45.4 anni con un ampio range di 4-86 anni e distribuzione uniforme nelle varie età. Si conclude che tale cefalea non predomina in nessun periodo della vita. Quasi la metà dei pazienti con NH presentano una diagnosi concomitante o pregressa di un'altra cefalea (emicrania, cefalea di tipo tensivo, cefalea da uso eccessivo di farmaci o cefalea trafittiva primaria; più raramente nevralgia trigeminale) (5). Nel 12.8% dei casi si rileva un trauma cranico in anamnesi⁽⁶⁾.

CASI IDIOPATICI

I primi lavori sono stati dedicati alla caratterizzazione clinico-sintomatologica, tra cui una seconda casistica di Pareja et al. comprendente 14 casi⁽⁷⁾, a cui ben presto si sono aggiunti altri case report, dedicati prevalentemente ai primi tentativi di terapia. Altri lavori trattano di casi particolari: casi con focolai dolorosi multipli o bilaterali⁽⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾, o con lesioni trofiche, quali alopecia o colorazione della cute o dei capelli, nell'area affetta⁽¹¹⁾. Da altri lavori sono emersi sintomi diversi da quelli descritti nelle prime osservazioni, tra cui

dolore di intensità elevata con esacerbazioni a carattere lancinante⁽¹²⁾. Vengono descritte remissioni temporanee o definitive del dolore, spontanee o dopo trattamento efficace. Alcuni casi sono stati studiati con algometro a pressione per valutare la soglia al dolore da pressione nella zona affetta e in altre regioni del capo, che risulta ridotta nell'area sintomatica⁽¹³⁾.

CASI SINTOMATICI

La Cefalea Nummulare, così come descritta nelle prime osservazioni, è stata inclusa tra le cefalee primarie. Come tale, per perfezionare la diagnosi, risulta obbligatorio escludere una patologia sottostante, possibilmente causale della sindrome dolorosa. Tuttavia, a partire dal 2007, una serie di lavori sono stati dedicati a vari casi sintomatici, a sintomatologia compatibile con la forma primaria (se ne contano 14 fino al 2020, esclusi i casi post-traumatici). Le diagnosi associate a cefalea con caratteristiche compatibili con NH sono rappresentate in prevalenza da processi espansivi extra- o intracranici od ossei, tra cui meningiomi⁽¹⁴⁾, cisti o granulazioni aracnoidee⁽¹⁵⁾, aneurismi⁽¹⁶⁾, lesioni pituitarie⁽¹⁷⁾, malformazioni craniche o cutanee⁽¹⁸⁻¹⁹⁾, calcificazioni⁽²⁰⁾ o granulomi ossei⁽²¹⁾; vengono inoltre riportati anche alcuni casi secondari a manipolazioni chirurgiche⁽²²⁻²³⁾. Una recentissima review presenta 8 nuovi casi (tra cui emangiomi ossei o corticali, cisti infiammatorie o colesteriniche superficiali, osteomi) e discute le precedenti osservazioni di NH sintomatica⁽²⁴⁾. È stata pubblicata anche una review dedicata ai non rari casi scatenati da trauma cranico finora descritti, in numero di 29⁽²⁵⁾. Secondo tali osservazioni i pazienti con NH secondaria a trauma cranico presentano un'età media più alta rispetto alle forme idiopatiche e sono più spesso affetti da allodinia cutanea.

PATOGENESI

La patogenesi della NH primaria è tuttora sconosciuta. Tuttavia, la ricerca si è focalizzata su alcune interpretazioni fisiopatologiche di questa cefalea.

L'osservazione che i sintomi e segni della NH siano confinati in una ristretta area dello scalpo, in assenza di diffusa ipersensibilità delle strutture pericraniche come nell'emicrania e nella cefalea di tipo tensivo, fa escludere l'ipotesi centrale e da attivazione del sistema trigemino-vascolare. Un'ipotesi sostenuta per anni dal gruppo spagnolo di Pareja, la descrive come una "epicrania", legata ad una disfunzione molto localizzata dei rami sensitivi terminali del nervo trigemino, analogamente ad altre forme dolorose derivanti dai tessuti pericranici (nevralgia sovraorbitaria, nevralgie occipitali, trocleite, epicrania fugax, cefalea trafittiva primaria). A dimostrazione di tale ipotesi, viene riportata l'osservazione che nella NH non è presente tensione muscolare alla palpazione come nella cefalea di tipo tensivo⁽²⁶⁾, mentre, come segnalato, è presente ridotta soglia al dolore da pressione unicamente nell'area sintomatica⁽¹³⁾. Anche la presenza di possibili alterazioni trofiche della cute e degli annessi cutanei risulta a favore dell'ipotesi periferica, stante l'importanza della normale innervazione per la conservazione del trofismo cutaneo⁽¹¹⁾. L'efficacia di alcuni farmaci per il dolore neuropatico (gabapentin) conferma ulteriormente tale ipotesi. È stata però osservata la sostanziale inefficacia del blocco anestetico dell'area affetta, che deporrebbe contro l'ipotesi periferica. In proposito, in una review del 2012⁽²⁷⁾ Pareja osserva che alcuni rami nervosi responsabili del dolore potrebbero decorrere in sede transdiploica o intradiploica, inaccessibili all'azione degli anestetici.

L'ipotesi periferica (epicranica), da disfunzione delle fibre C dei soli rami terminali dei nervi pericranici, è stata ripresa da una recente review del gruppo spagnolo⁽²⁸⁾, che propone l'esistenza di anomalie strutturali localizzate in vari piani tissutali, analogamente alla quasi totalità delle forme sintomatiche, che risultano secondarie a lesioni extracraniche, ossee e intracraniche adiacenti alla volta cranica, o da pregresso trauma che possa aver danneggiato tali fibre nervose⁽²⁵⁾. È stato ipotizzato anche un meccanismo di tipo autoimmunitario. Nelle forme classificate come idiopatiche tali lesioni potrebbero essere non rilevabili ad un'osservazione macroscopica.

Un lavoro dello stesso gruppo⁽²⁹⁾ esclude inoltre che entrino nella patogenesi della NH componenti psichiche quali depressione ed ansia.

TRATTAMENTO

Dopo i primi casi del gruppo di Pareja non trattati o trattati solo con comuni analgesici o FANS, spesso scarsamente efficaci, sono stati pubblicati vari case report in cui sono stati proposte varie terapie: gabapentin⁽³⁰⁻³¹⁻³²⁾, tossina botulinica⁽³³⁻³⁴⁻³⁵⁾, antidepressivi triciclici⁽³⁶⁾, indometacina⁽³⁷⁾ con risultati non univoci. In altri casi sono state tentate terapie non farmacologiche quali agopuntura⁽³⁸⁾ e TENS⁽³⁹⁾. Più recentemente sono reperibili in letteratura casi trattati con palmitoiletanolamide, in monoterapia⁽⁴⁰⁾ o in associazione a topiramato⁽⁴¹⁾, Neurotropin, un estratto di cute animale usato in Giappone come analgesico⁽⁴²⁾, carbamazepina⁽⁵⁾, metoprololo⁽⁴³⁾. Il trattamento medico dei casi sintomatici, quando non praticabile l'escissione chirurgica della lesione, ricalca a grandi linee quello utilizzato per i casi idiopatici. Sono stati comunque proposti trattamenti chirurgici micro-invasivi anche nelle forme primarie⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Manca comunque in tutti questi studi un'analisi statistica, per la scarsa numerosità dei campioni esaminati. In considerazione della numerosità dei casi presentati e dell'esito clinico riportato, gabapentin e tossina botulinica sembrano a tutt'oggi i trattamenti più utilizzati ed efficaci.

CONCLUSIONI

La NH può essere definita come una patologia organica, primaria, con una sintomatologia chiaramente

definita, a localizzazione limitata, invariabile nel tempo, anche se sono stati descritti rari casi di localizzazioni multiple. Sono pretesi in letteratura numerosi casi sintomatici o comunque associati ad altre patologie. La particolare distribuzione topografica e le caratteristiche associate suggeriscono una patogenesi periferica, quale la disfunzione delle fibre C di un ramo terminale cutaneo innervante lo scalpo. I farmaci più largamente utilizzati ed efficaci per la NH sono attualmente il gabapentin e la tossina botulinica.

BIBLIOGRAFIA

- Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Dobato JL, Barón M, Vela L, Sánchez del Río M. Numular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology* 2002; 58: 1678-1679
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia* 2018; 38 (1): 1-211
- Clar-de-Alba B, Barriga FJ, Rodríguez-Caravaca G. Descripción clínica y fisiopatológica de la cefalea numular: serie de casos. *Rev Neurol* 2020; 70 (5): 171-178
- Wilhour D, Ceriani CEJ, Nahas SJ. Nummular Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19:26
- Pavão-Martins I, Abreu L. Nummular Headache: Clinical features and treatment response in 24 new cases. *Cephalalgia Rep* 2018; 1: 1-8
- Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular Headache Update. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 340
- Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Pardo J, Sánchez C, Vela L. Nummular headache: a prospective series of 14 new cases. *Headache* 2004; 44: 611-614
- Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, Barriga FJ, Pareja JA. Bifocal nummular headache: the first three cases. *Cephalalgia* 2009; 29: 583-586
- Guerrero ÁL, Cuadrado ML, García-García ME, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Rodríguez O, Mulero P, Porta-Etessam J. Bifocal nummular headache: a series of 6 new cases. *Headache* 2011; 51: 1161-1166
- Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, Barón J, Carreres A, Rodríguez-Valencia E, Guerrero ÁL, Madeleine P, Cuadrado ML, Fernández-de-las-Peñas C. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache a case report. *JHP* 2015; 16:38
- Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-de-las-Peñas C, Nieto C, Sols M, Pinedo F. Nummular headache with trophic changes inside the painful area. *Cephalalgia* 2008; 28: 186-190
- Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor R, Jung A, Evers S. Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia* 2010; 30: 249-253
- Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache* 2006; 46: 1195-1198
- Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache secondary to an intracranial mass lesion. *Cephalalgia* 2007; 27: 943-944
- Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache associated to arachnoid cysts. *J Headache Pain* 2009; 10: 215-217
- López-Ruiz P, Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Alonso-Oviés A, Porta-Etessam J, Ganado T. Superficial artery aneurysms underlying nummular headache – 2 cases and proposed diagnostic work-up. *Headache* 2014; 54(7): 1217-1221
- Chui C, Chen WH, Yin HL. Nummular headache and pituitary lesion: a case report and literature review. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16(2): 226-228
- López-Mesonero L, Porta-Etessam J, Ordás CM, Muñoz-Castrillo S, Cuadrado ML. Nummular headache in a patient with craniosynostosis: one more evidence for a peripheral mechanism. *Pain Med* 2014; 15(4): 714-716
- Camacho-Velasquez JL. Nummular headache associated with Linear Scleroderma. *Headache* 2016; 56: 1492-1493
- Ulivi M, Baldacci F, Vedovello M, Vergallo A, Borelli P, Nuti A, Bonuccelli U. Localized calcific hematoma of the scalp presenting as a nummular-like headache. A case report. *Headache* 2014; 54(2): 370-372
- Silva-Rosas C, Angus-Leppan H, Lemp MB, Rozas JP, Quijada AH. Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the skull mimicking nummular headache. Report of two cases. *Cephalalgia* 2018; 38(4): 794-797
- Álvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular Headache: a series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia* 2009; 29: 379-383
- Yin HL, Chui C, Tung WF, Chen WH. Nummular headache after transsphenoidal surgery; a referred pain-based headache syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47(4): 398-401
- García-Iglesias C, Martínez-Badillo C, García-Azorín D, Trigo-López J, Martínez-Pías E, Guerrero-Peral ÁL. Secondary Nummular Headache: a new case series and review of the literature. *Pain Med* 2021 May 22; pnb174. Online ahead of print
- Trigo J, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Sierra Á, Chavarría A, Guerrero ÁL. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: an observational study. *J Headache Pain* 2019; 20:34
- Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Pericranial tenderness is not related to nummular headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 182-186
- Pareja JA, Montojo T, Álvarez M. Nummular headache update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 118-124
- Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero ÁL. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2018; 18 (1): 9-19
- Fernández-de-las-Peñas C, Peñacoba-Puente C, López-López A, Valle B, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Depression and anxiety are not related to nummular headache. *J Headache Pain* 2009; 10: 441-445
- Evans RW, Pareja JA. Nummular headache. *Headache* 2005; 45: 164-165
- Trucco M, Mainardi F, Perego G, Zanchin G. Nummular headache: first Italian case and therapeutic proposal. *Cephalalgia* 2006; 26: 354-356
- Trucco M. Nummular headache: another case treated with gabapentin. *J Headache Pain* 2007; 8: 137-138
- Seo MW, Park SH. Botulinum toxin treatment in nummular headache. *Cephalalgia* 2005; 25 (10): 991
- Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Botulinum Toxin Type A for the treatment of Nummular Headache: Four Case Studies. *Headache* 2008; 48: 442-447
- García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra Á, Blanco-García L, Martínez-Pías E, Martínez B, Talavera B, Guerrero ÁL. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: the pre-numabot study. *Cephalalgia* 2019; 39(14): 1818-1826
- Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Nummular Headache. *Curr Pain Head Rep* 2007; 11: 310-312
- Baldacci F, Nuti A, Lucetti C, Borelli P, Bonuccelli U. Nummular Headache dramatically responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 2010; 30: 1151-1152
- Zhu KY, Huang Y, Zhong S, Bao YQ, Tian XL. Nummular Headache: eight new cases and therapeutic results in China. *Cephalalgia* 2007; 27: 688
- Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. *Cephalalgia* 2008; 28: 897-898
- Dalla Volta G, Trucco M, Carli D, Zavarise P, Ngonga G. Nummular headache: peripheral or central pain? A pathogenetic hypothesis. *J Headache Pain* 2014; 15(Suppl): S50
- Chirchiglia D, Della Torre A, Signorelli F, Volpentesta G, Guzzi G, Stroschio CA, Deodato F, Gabriele D, Lavano A. Administration of palmitoylethanolamide in combination with topiramate in the preventive treatment of nummular headache. *Int Med Case Rep J* 2016;9: 193-195
- Yamazaki Y, Kobatake K. Successful treatment of nummular headache with Neurotropin®. *J Headache Pain* 2011; 12: 661-662
- Jiang L, Li M, Liu Q, Liu C, Zhou J. Nummular headache: 2 cases with good beta-blocker responses and a narrative review. *Headache* 2019; 59: 593-602
- Guyuron B, Gatherwright J, Reed D, Ansari H, Knackstedt R. Treatment of dopplerable nummular headache with minimally invasive arterectomy under local anesthesia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018; 71(7): 1010-1014
- Baldelli I, Mangialardi ML, Salgarello M, Raposio E. Nummular headache and its surgical treatment. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020 Jul 28;8(7):e2989

TABELLA 1 - CRITERI DIAGNOSTICI DELLA CLASSIFICAZIONE ICHD-3 PER 4.8 NUMMULAR HEADACHE

- Continuous or intermittent head pain fulfilling criterion B
- Felt exclusively in an area of the scalp, with allows the following four characteristics:
 - sharply contoured
 - fixed in side and shape
 - round or elliptical
 - 1-6 cm in diameter
- Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

DONNE CONTRO IL DOLORE – WOMEN AGAINST PAIN

UNA NUOVA OPPORTUNITÀ PER FOCALIZZARE L'INTERESSE SCIENTIFICO E MEDIATICO VERSO IL DOLORE DI GENERE, NELLA SUA PIÙ AMPIA ACCEZIONE

Società Fondatrice: SISC

Il 2 ottobre sarà presentato per la prima volta su piattaforma zoom il gruppo di studio inter societario fondato dalla SISC. Si tratta di un approccio innovativo di tipo integrato e traslazionale ad una tematica di forte e attuale interesse.

Il gruppo infatti si costituisce con socie SISC da sempre impegnate sui temi clinici di ricerca delle cefalee e del dolore cronico, e con altre professioniste di diversa estrazione culturale ed esperienza nel campo delle tematiche scientifiche, sociologiche e giuridiche del dolore di genere.

Le patologie dolorose croniche presentano infatti una forte connotazione di genere, le più rappresentate e invalidanti interessando prevalentemente il sesso femminile nell'intero arco della vita.

I complessi fattori di cronicizzazione sono favoriti da influenze ormonali, genetiche e variabili psicopatologiche spesso correlate a problematiche sociali, lavorative e relazionali.

Inoltre, le mai superate tematiche di disagio sociale e professionale che connotano il genere femminile,

conferiscono al "dolore di genere" un significato più ampio in ambito psicologico, sociologico e giuridico. Con la costituzione di questo gruppo, ci proponiamo di stimolare l'interesse di donne con dimostrata esperienza professionale e di ricerca in ambito multidisciplinare, medico, psicologico, sociologico e giuridico, sulle tematiche del "Dolore di genere" ampiamente inteso, di attirare e promuovere l'interesse di giovani ricercatrici negli stessi ambiti sui temi sopra riportati, di creare occasioni di studio e riflessione mediante creazioni di gruppi e forum, di stabilire rapporti con le Associazioni laiche e favorire studi collaborativi e progetti, atti a migliorare la conoscenza e la cura delle patologie a forte connotazione di genere e l'approfondimento delle tematiche del disagio femminile.

La caratteristica intersocietaria è legata alla possibilità di associazione da parte di donne impegnate sui sopraportati temi di ricerca, indipendentemente dall'iscrizione SISC.

Attualmente il gruppo "Donne contro il dolore" ha ricevuto l'adesione della scrivente, delle Prof. Sarchielli

e Sacco e delle dr.sse Prudeniano e Sances per la SISC, delle dr.sse Cevoli e Grazi dell'ANIRCEF, della Prof.ssa Aloisi, fisiologa dell'Università di Siena, della Prof.ssa Sara Invitto, psicologa dell'Università del Salento, delle Prof.ssa Curci e Lanciano, psicologhe dell'Università di Bari, della dr.ssa Mastrogiovanni, giornalista e docente dell'Università di Bari. Ogni socia senior promuoverà l'adesione di giovani ricercatrici e professioniste, in parte già individuate: dr.sse Delussi, Gentile, Laporta, Fallacara, Casini, Favoni, Leucci, Corbelli, Pistoia

Il prossimo anno ci riuniremo a Lecce per un primo confronto in presenza. Speriamo davvero, come donne, di poter contribuire anche in minima parte ad alleviare il peso fisico, morale e sociale del dolore femminile.

Marina de Tommaso

Responsabile UO Neurofisiologia applicata e Dolore, Università di Bari Aldo Moro

LA CEFALEA POST VACCINAZIONE ANTI-COVID EVOcando "IL SUBLIME" DI KANTIANA MEMORIA

Antonello D'Attoma

Ambulatorio per le cefalee DSS 14, Putignano, ASL BA

Molte mattine, viaggiando in auto per raggiungere la sede di lavoro (circa 50 km da casa), mi capita di ripensare alle angoscianti giornate del lockdown, quando percorrevo questi lunghi tratti di strada, spesso senza incrociare anima viva, immerso in sentimenti di solitudine e paura, come chiunque può immaginare.

Anche l'ingresso in ospedale era carico di tensioni, nonostante la nostra attività ambulatoriale fosse ridotta ai minimi termini: abbiamo cominciato "a seguire" on line molti o quasi tutti i nostri pazienti cefalalgici, utilizzando i canali più svariati, il più delle volte in modo adeguato, garantendo controlli e monitoraggio addirittura più frequenti del passato, con loro grande soddisfazione e nostro compiacimento.

A fine marzo tutti ricorderanno scolpita la preghiera solitaria del Santo Padre in una piazza San Pietro drammaticamente e straordinariamente vuota, sotto un nubifragio che rendeva ancor più significativo il senso di quel "sublime", di kantiana memoria.

Dopo di che, con la riapertura degli ambulatori, sono comparsi i primi "reduci" dal Covid, che lamentavano un peggioramento del loro mal di testa per cui diventava necessario interrogarsi sulle probabili cause di tutto ciò. D'altro canto anche il solo utilizzo delle mascherine sembrava essere associato, oltre a misure elevate di stress, all'insorgenza della cefalea, particolarmente nei soggetti emicranici.

Pochi mesi dopo l'introduzione dei vaccini e l'intensa campagna vaccinale abbiamo ridimensionato le nostre paure e ripreso a lavorare a ritmi pieni negli ambulatori.

In questi ultimi tempi, però, non è infrequente imbattersi in pazienti di età diverse che ci raccontano nuove storie di cefalea e ci descrivono crisi anche di severa intensità, a partire già dalle prime ore

dalla somministrazione della prima dose di vaccino; tali cefalee spesso tendono ad intensificarsi nei giorni o nelle settimane successive. Alcuni di loro, per tali motivi, hanno addirittura rifiutato di sottoporsi alla seconda dose di vaccinazione anti-Covid.

Si tratta di uomini e donne che in alcuni casi non presentavano all'anamnesi storie pregresse di cefalea e che, nella maggior parte dei casi, avevano sofferto di mal di testa e di emicrania in particolare, anche se in modo sporadico o a bassa frequenza di crisi.

Per questi pazienti sembrerebbe proprio la vaccinazione anti-Covid il fattore scatenante o di aggravamento di una condizione emicranica preesistente.

Nella casistica del nostro ambulatorio non è possibile tracciare un identikit univoco di questo paziente, viste le ampie differenze di età e quadri clinici.

Tre di loro (2 donne e 1 uomo, tutti over 60), avevano sofferto anche in modo intenso di emicrania, ma negli ultimi anni si erano convinti di aver chiuso i conti con il mal di testa, presentando un numero molto ridotto di crisi.

Altri cinque sono di età compresa fra i 20 e i 50 anni, 2 uomini e 3 donne, con storie non significative di cefalea. Descrivo il caso di uno di loro, un uomo di 40 anni, operaio vetraio: poche crisi di cefalea nella sua storia personale, quasi sempre collegate all'assunzione di alcool in compagnia di amici, una dubbia familiarità per cefalea e un grande amore per i viaggi in Brasile. Ha iniziato a presentare crisi severe e quasi quotidiane di cefalea, con caratteristiche simil emicraniche, subito dopo la prima dose di vaccino: da segnalare, un titolo anticorpale molto elevato già in seconda giornata (aveva eseguito test sierologico di sua iniziativa) che lascerebbe pensare ad una infezione da covid

precedente alla stessa vaccinazione. Non dandosi pace per questa condizione, ha eseguito controlli ed esami di ogni tipo, compresa RM e angio-RM encefalo, tutti negativi: è giunto presso il nostro ambulatorio, in una condizione di grande sconforto anche nel timore che tutto ciò possa mettere a rischio i suoi viaggi in sud America... È stato sottoposto a profilassi emicranica che sta sortendo effetti favorevoli, così come per il trattamento sintomatico ha mostrato una risposta discreta ai triptani.

Segnalo, fra gli altri, anche il caso di una ragazza di 15 anni: anche qui, una chiara storia di emicrania senz'aura, a bassa frequenza di crisi e familiarità emicranica. La giovane adolescente ha registrato sul suo diario, a partire dalla seconda dose di vaccino, una tendenza ad aumentare rapidamente la frequenza delle sue crisi, anche se dubbio rimane il rapporto di causalità tra le due condizioni.

Interessante al proposito è il lavoro comparso lo scorso luglio su Cephalalgia di Sekigushi e Takizawa dal titolo "Incidence of headache after Covid-19 vaccination in patients with history of headache".

Un invito a non abbassare la guardia e a una più approfondita osservazione dei nostri pazienti con mal di testa, vista la molteplicità nonché complessità di situazioni legate alla pandemia.

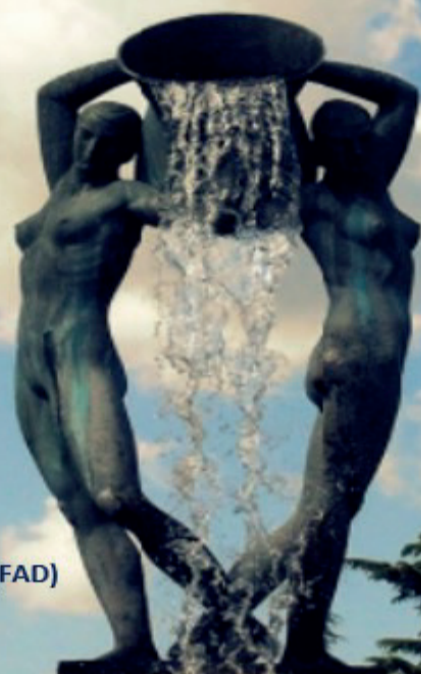


SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALIEE
XXXV CONGRESSO NAZIONALE

L'AQUILA 2021

QUALI RISPOSTE ALLE NUOVE SFIDE

10-13 NOVEMBRE 2021



EVENTO VIRTUALE CON FORMAZIONE A DISTANZA (FAD)
12 CREDITI ECM

Una preziosa occasione di aggiornamento sulle ultime novità in ambito fisiopatologico, diagnostico-clinico e terapeutico riguardanti le cefalee primarie, in particolare l'emicrania e la cefalea a grappolo. Particolare attenzione verrà prestata ai più recenti trials sugli anticorpi monoclonali contro il CGRP che stanno radicalmente modificando il decorso clinico della malattia. Saranno illustrati dati aggiornati 'real life' riguar-

danti la tossina botulinica; quelli relativi agli anticorpi monoclonali derivano dallo studio multicentrico osservazionale RICe condotto dalla nostra Società lungo tutto il territorio nazionale. Verranno altresì discusse le ultime novità relative al trattamento dell'attacco emicranico con farmaci di prossima commercializzazione, quali i Gepanti e i Ditani. Saranno svolti *teaching courses* e letture da parte di eminenti ricercatori e clinici, simposi, sessioni con

comunicazioni, poster e tavole rotonde sugli argomenti più importanti e innovativi quali la gestione delle cefalee nel sistema sanitario nazionale e regionale al tempo dell'innovazione terapeutica, la medicina di genere nelle cefalee, le cefalee in età pediatrica e nella terza età. Il Congresso manterrà una linea fortemente multidisciplinare e vedrà lo svolgimento di Simposi congiunti con altre Società scientifiche. Vi attendiamo numerosi!



Giornale delle Cefalee

ANNO XVII • N. 3 SETTEMBRE • GIORNALE TRIMESTRALE.
Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Direttore Scientifico: Domenico Cassano

Vice Direttore per gli aspetti della medicina di genere:

Marina de Tommaso

Vice Direttore per i rapporti con i social media:

Edoardo Mampreso

Membri: • Gianluca Coppola • Antonello D'Attoma
• Cherubino Di Lorenzo • Grazia Sances
• Paola Sarchielli • Marco Trucco

Progetto Grafico: Media Enter

**PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE
EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE www.sisc.it
(clicca La Società – Raccolta Fondi).**